

Odwrócenie upośledzonej tolerancji glukozy oraz nowych przypadków cukrzycy związanych z terapią diuretykami — wyniki badania STAR-LET

Katarzyna Kostka-Jeziorny, Karolina Piasecka

Opracowano na podstawie:

Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: Results of the STAR-LET Study. J. Cardiometab. Syndr. 2008; 3: 18–25.

Pogorszenie parametrów gospodarki węglowodanowej oraz pojawienie się nowych przypadków cukrzycy podczas terapii diuretykami jest zjawiskiem znanym i często opisywanym w literaturze.

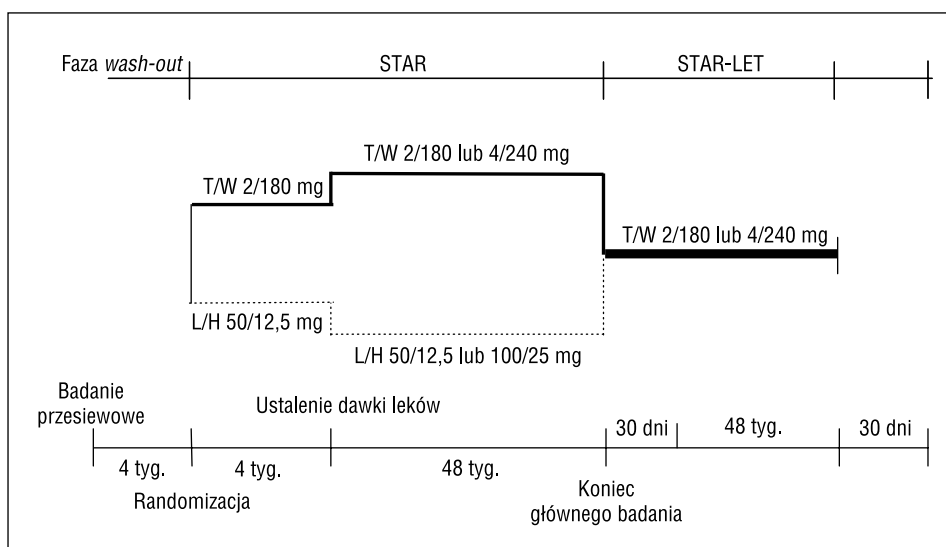
Wyniki jednego z ostatnich dużych, długoterminowych, prospektywnych badań wykazały, że częstość wystąpienia nowego przypadku cukrzycy podczas terapii diuretykiem wynosi 4,8%/rok. Badanie obejmowało 41 193 osób i w trakcie obserwacji po 8, 10 i 16 latach wykryto 3589 przypadków cukrzycy. Po skorygowaniu danych względem innych czynników wpływających na metabolizm węglowodanowy (w tym wpływu innych leków hipotensyjnych) ustalono, że ryzyko względne rozwinięcia się cukrzycy podczas terapii diuretykami jest o 20% wyższe u kobiet w starszym wieku, o 45% wyższe u młodych kobiet i o 36% wyższe u mężczyzn w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tiazydów.

Pogorszenie tolerancji glukozy i związane z tym ryzyko pojawienia się cukrzycy jest niepokojące, ponieważ wiąże się ze zwiększeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Połączenie leku hamującego układ renina–angiotensyna z tiazydem stanowiło do tej pory skuteczną terapię hipotensyjną u pacjentów z zespołem metabolicznym. Za stosowaniem tych leków w terapii skojarzonej nadciśnienia tętniczego przemawiało powszechne przekonanie o niwelowaniu negatywnego wpływu diuretyku tiazydowego na gospodarkę węglowodanową przez korzystne działanie na insulinowrażliwość

leków hamujących układ renina–angiotensyna. Koncepcję tę podważyły wyniki badania *The Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance (STAR)*, w którym wykazano, że u chorych z zespołem metabolicznym i nieprawidłową tolerancją glukozy terapia skojarzona trandolaprilem i werapamilem o przedłużonym działaniu (T/W) w porównaniu z leczeniem losartanem i hydrochlorotiazylem (L/H) spowodowała zmniejszenie ryzyka zachorowania na cukrzycę. W badaniu tym wykazano, że połączenie T/W w przeciwieństwie do kombinacji L/H nie pogarsza metabolizmu węglowodanów u pacjentów z upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) i zespołem metabolicznym. Pogorszenie wyników testu obciążenia glukozą w grupie L/H odpowiadało wzrostowi wartości HbA_{1c}, glikemii na czczo oraz insulinemii.

Cel badania

The Study of Trandolapril/Verapamil SR and Insulin Resistance — Long-Term Extension Trial (STAR-LET) stanowiło przedłużenie badania STAR o 6 miesięcy. Celem badania STAR-LET była ocena zmiany tolerancji glukozy w teście dostępnego obciążenia glukozą (OGTT, *oral glucose tolerance test*) po 2 godzinach u pacjentów kontynuujących terapię T/W oraz u pacjentów, którym zmieniono terapię L/H na T/W (L/H→T/W).



Rycina 1. Schemat badania STAR i STAR-LET
Figure 1. Study design of STAR and STAR-LET trial

Metodyka

Pacjentów, którzy ukończyli badanie STAR rekrutowano do 6-miesięcznego, rozszerzonego badania (STAR-LET). Chorzy świadomie podpisali nowy formularz zgody na udział w badaniu. Kobiety w okresie rozrodczym musiały wykazać się negatywnym wynikiem testu ciążowego w moczu i stosować pewną formę antykoncepcji przez cały okres obu badań.

Do kryteriów wykluczających z pierwotnego badania STAR należały: rozpoznana cukrzyca, przyjmowanie więcej niż dwóch leków hipotensyjnych, wtórne nadciśnienie tętnicze, stosowanie niektórych leków (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, inhibitorów COX-2, diuretyków pętlowych, niacyny). Pacjenci z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny $> 1,4$ mg/dl i/lub stosunek albumina:kreatynina w moczu $> 0,3$ g/g) również zostali wykluczeni.

Badanie STAR było otwartym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniem zaprojektowanym w celu porównania wpływu działania dwóch różnych kombinacji leków: trandolapril/werapamil (T/W) *vs.* losartan/hydrochlorotiazyd (L/H) na tolerancję glukozy u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym. Badanie objęło 240 chorych z nadciśnieniem i zespołem metabolicznym, których losowo przydzielono do dwóch schematów terapii hipotensyjnej. Docelowe skurczowe ciśnienie tętnicze wynosiło poniżej 130 mm Hg. Badanie trwało około 52 tygodni (ryc. 1). Pierwotnym punktem końcowym początkowej fazy leczenia była ocena glikemii w teście OGTT po 2 godzinach.

W rozszerzonej fazie badania (STAR-LET) wszyscy pacjenci otrzymywali T/W. Ci, którzy wcześniej otrzymywali T/W, kontynuowali terapię w tych

samych dawkach, jak w badaniu głównym, natomiast pacjentom wcześniej zrandomizowanym do grupy przyjmującej L/H zmieniono terapię na T/W. Pacjentom, którzy wcześniej otrzymywali L/H w dawce 50/12,5 mg zmieniono terapię na T/W w dawce 2/180 mg, a otrzymującym L/H w dawce 100/25 mg zalecono T/W w dawce 4/240 mg. W celu osiągnięcia docelowych wartości ciśnienia tętniczego dawki leków mogły ulegać modyfikacji. Dodatkowe leki hipotensyjne mogły zostać dodane, jeżeli mimo stosowania maksymalnych dawek T/W nie osiągnięto docelowej wartości ciśnienia skurczowego. Wprowadzenie innych niż w badaniu STAR inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny, antagonistów wapnia oraz diuretyków było zabronione. Za wysokość ciśnienia tętniczego przyjmowano średnią z trzech kolejnych pomiarów.

Punkty końcowe

Pierwotnym punktem końcowym badania STAR-LET była ocena zmiany stężenia glukozy w OGTT po 2 godzinach między 52. tygodniem badania STAR (koniec badania) a 6. miesiącem badania STAR-LET (ostatnia wizyta). Podczas OGTT oznaczano glikemię i insulinemię w 0., 30., 60. oraz 120. minucie po doustnym podaniu 75 g glukozy. Wystąpienie nowych przypadków cukrzycy oraz osiągnięte wartości ciśnienia tętniczego stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Metody statystyczne

Wszystkie analizy statystyczne wykonano z użyciem oprogramowania SAS software (wersja 8.2, SAS Institute, Inc, Cary, NC). Do obliczeń użyto testu χ^2 , *t*-studenta oraz analizy wariancji.

Wyniki

Charakterystyka początkowa

Do badania STAR-LET włączono 51% pacjentów, czyli 123 osoby, które ukończyły badanie STAR. Terapię T/W kontynuowało 60 pacjentów, a 63 osobom zmieniono leczenie z L/H na T/W. W grupie kontynuującej terapię T/W 2 pacjentów (3,3%) zaprzestano leczenia z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 10 pacjentami (15,9%) w grupie L/H→T/W. Ponadto 3 chorych z grupy L/H→T/W wyłączono z badania z innych przyczyn. Nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w charakterystyce ogólnej grup, gospodarki lipidowej oraz ciśnienia tętniczego (tab. I).

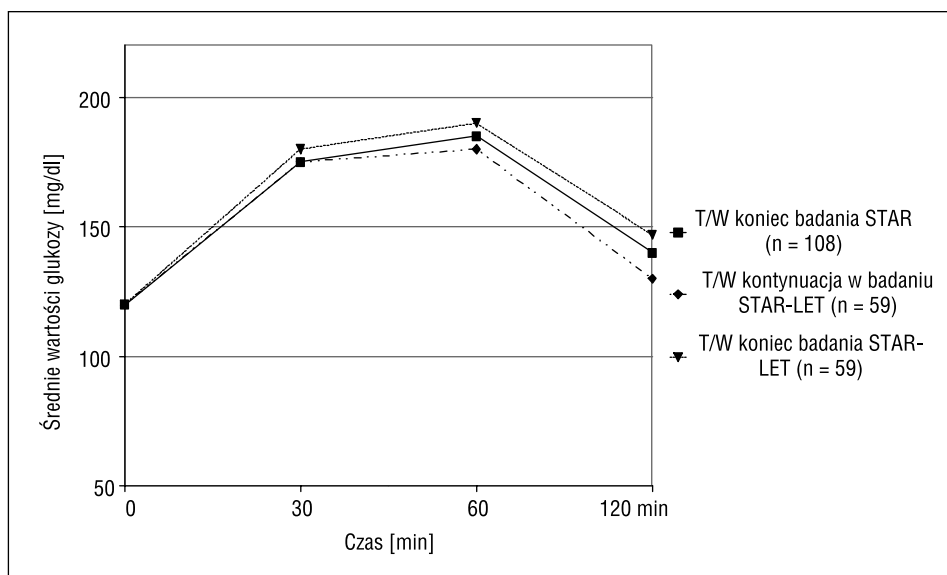
Tabela I. Charakterystyka badanych grup
Table I. Characteristic of the studied groups

	T/W (n = 60)	L/H→T/W (n = 63)	p
Płeć żeńska (%)	47	51	NS
Wiek (lata)	56	56	NS
Obwód pasa [cm]	109	108	NS
BMI [kg/m ²]	34	35	NS
Cholesterol frakcji HDL	1,3	1,3	NS
Cholesterol frakcji LDL	3,4	3,1	NS
Ciśnienie skurczowe [mm Hg]	128	128	NS
Ciśnienie rozkurczowe [mm Hg]	78	79	NS

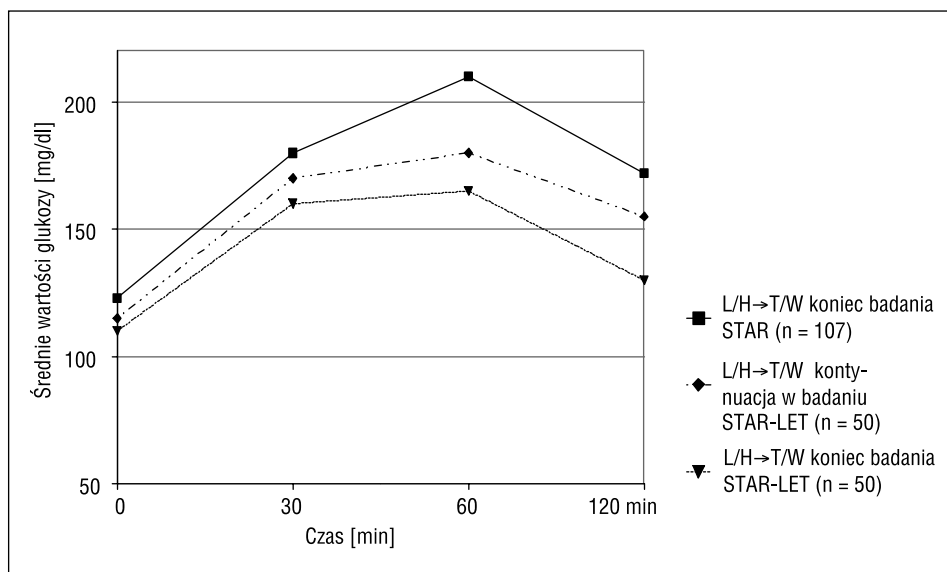
Kontrola glikemii

Wartości glikemii po jednej i dwóch godzinach OGTT na końcu badania STAR nie różniły się w stosunku do wartości wyjściowych w grupie T/W oraz były podwyższone w grupie L/H. Po 18 miesiącach terapii hipotensyjnej, czyli na końcu badania STAR-LET, glikemia w grupie T/W nie zmieniła się w stosunku do wartości początkowych STAR (2-godzinny OGTT: $7,7 \pm 2,4$ vs. $8,1 \pm 3,3$ mmol/l; $p = 0,18$). Wartości glikemii po 6 miesiącach leczenia w grupie L/H→T/W poprawiły się w stosunku do wartości wyjściowych STAR-LET i były podobne do wartości początkowych badania STAR (2-godzinny OGTT: $7,3 \pm 2,3$ vs. $7,2 \pm 2,3$ mmol/l). W badaniu STAR-LET wyjściowe wartości glikemii w OGTT w grupie kontynuującej T/W były niższe ($7,4 \pm 2,8$ mmol/l) niż w badaniu STAR ($7,7 \pm 2,3$ mmol/l). Jednak podczas dalszej terapii wystąpił wzrost glikemii (w 2-godzinnym OGTT) średnio o 0,7 mmol/l ($p = 0,02$), co przełożyło się na końcowy wynik glikemii, który na końcu badania STAR-LET był podobny do początkowej wartości w STAR.

Glikemia po 2 godzinach OGTT w grupie L/H→T/W była wyższa na początku badania STAR-LET ($8,5 \pm 3,0$ mmol/l) niż na początku badania STAR ($7,5 \pm 2,2$ mmol/l). U pacjentów, którym zmieniono terapię z L/H na T/W wystąpił spadek glikemii średnio o 1,3 mmol/l w 2-godzinnym OGTT ($p < 0,001$), co sprawiło, że glikemia na końcu badania STAR-LET była podobna do początkowej wartości w badaniu STAR (ryc. 2 i 3). Między grupami wystąpiły istotne statystyczne zmiany w glikemii w 1-godzinnym i 2-godzinnym OGTT, natomiast nie obserwowano zmian w stę-



Rycina 2. Średnie wartości glikemii w teście OGTT w grupie T/W w badaniach STAR i STAR-LET
Figure 2. Mean oral glucose tolerance in T/W group in STAR and STAR-LET



Rycina 3. Średnie wartości glikemii w teście OGTT w grupie L/H→T/W w badaniach STAR i STAR-LET
Figure 3. Mean oral glucose tolerance in L/H→T/W group in STAR and STAR-LET

Tabela II. Zmiany glikemii i insulinemii w OGTT w trakcie badania STAR-LET
Table II. STAR-LET OGTT glucose and insuline values by time

	Kontynuacja T/W			n	L/H → T/W		p
	n	Początek	Koniec		Początek	Koniec	
OGTT — glikemia							
0 min [mmol/l]	58	6,2 (1,1)	6,2 (1,0)	54	6,1 (1,2)	5,9 (1,1)	0,06
1 h [mmol/l]	59	9,9 (3,1)	10,3 (3,2)	50	10,5 (3,2)	9,1 (2,9)	< 0,001
2 h [mmol/l]	59	7,4 (2,8)	8,1 (3,3)	50	8,5 (3,0)	7,2 (2,3)	< 0,001
OGTT — insulinemia							
0 min [mmol/l]	56	133 (164)	132 (110)	54	116 (66)	113 (90)	0,52
1 h [mmol/l]	56	752 (544)	711 (443)	49	685 (428)	658 (456)	0,83
2 h [mmol/l]	56	615 (504)	620 (416)	48	675 (493)	573 (437)	0,28

Wartości wyrażone są jako średnia (w nawiasach odchylenie standardowe)

zeniu insuliny (tab. II). Większa redukcja glikemii wystąpiła w grupie L/H→T/W. W grupie T/W redukcja glikemii co najmniej o 50 mg/dl (tj. 2,78 mmol/l) w 2-godzinny OGTT wystąpiła w 5 przypadkach w porównaniu z 11 w L/H→T/W. Wynik taki był oczekiwany ze względu na wyższe wartości wyjściowe w grupie L/H.

Na początku badania STAR-LET w grupie T/W znajdowało się 3 pacjentów z nowo wykrytą cukrzycą, która rozwinęła się podczas badania STAR i 10 pacjentów w grupie L/H. Na końcu badania STAR-LET tylko 1 z 3 osób z grupy T/W i 5 z 10 z grupy L/H→T/W wciąż spełniały kryteria rozpoznania cukrzycy. Jednak z powodu bardzo nielicznych przypadków cukrzycy różnica między grupami nie była znamieną statystycznie.

Odwroćenie nowych przypadków cukrzycy nie miało związku ze zmianą masy ciała podczas badania STAR-LET. Masa ciała zwiększyła się (+ 0,3 kg) u 3 pacjentów z T/W i uległa niewielkiemu zmniejszeniu (-0,7 kg) u 10 z grupy L/H→T/W.

Terapia w grupie L/H→T/W spowodowała poprawę glikemii i insulinemii, podczas gdy parametry te pozostawały w większości niezmienione u pacjentów kontynuujących terapię T/W, z wyłączeniem stężenia glikemii w 2-godzinny OGTT ($p = 0,02$).

Średni wzrost stężenia insuliny w 2. godzinie obciążenia glukozą w grupie T/W wyniósł 5,4 pmol/l ($\pm 461,9$ pmol/l) w porównaniu ze spadkiem o 102,5 pmol/l ($\pm 461,9$ pmol/l) u pacjentów, któ-

rym terapię zmieniono z L/H na T/W. Różnice między dwiema grupami średniej zmiany insulinemii po korekcie względem wartości początkowych okazały się nieznamiennie statystycznie ($p = 0,28$), co wskazuje, że poprawa glikemii w grupie L/H→T/W nie była spowodowana zmniejszoną insulinemią.

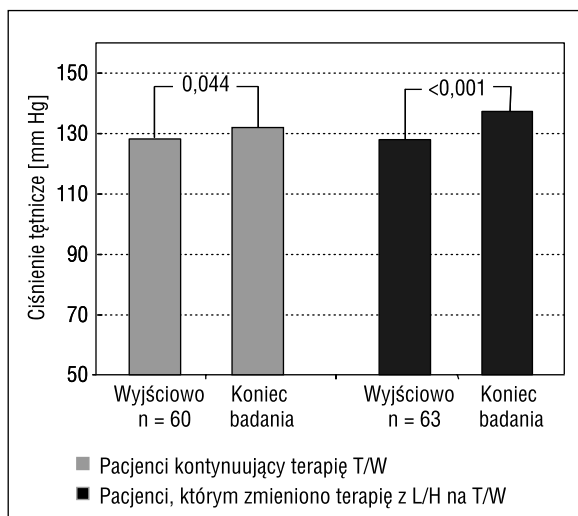
Leczenie i ciśnienie tętnicze

Terapię hipotensyjną w badaniu STAR-LET kontynuowano zgodnie z algorytmem badania STAR, z wyjątkiem tych pacjentów, których zrandomizowano do grupy L/H→T/W.

Na początku badania wyjściowe ciśnienie tętnicze było podobne w obu grupach. Podczas dalszej terapii ciśnienie w obu grupach rosło (grupa kontynuująca T/W ze $128,2 \pm 12,3/78,1 \pm 10,1$ mm Hg do $132,1 \pm 14,1/79,7 \pm 8,5$ mm Hg *vs.* grupa L/H→T/W ze $128,0 \pm 12,0/78,8 \pm 9,7$ mm Hg do $137,4 \pm 14,1/83,1 \pm 9,0$ mm Hg). Większy wzrost skurczowego ciśnienia tętniczego obserwowano w grupie L/H→T/W. Docelowe wartości ciśnienia tętniczego osiągnięto u większej liczby pacjentów w grupie kontynuującej terapię T/W (52 *vs.* 30%; $p = 0,015$) (ryc. 4).

Masa ciała

Średnia masa ciała pacjentów wynosiła $97,7 \pm 0,7$ kg, a średni wskaźnik masy ciała — $34,2 \pm 6,8$ kg/m². W czasie badania STAR zanotowano redukcję masy ciała w obu grupach. W czasie badania STAR-LET zanotowano niewielkiego stopnia tendencję do wzrostu masy ciała w obu badanych grupach ($p = 0,54$).



Rycina 4. Średnie ciśnienie skurczowe wyjściowo i na końcu badania STAR-LET

Figure 4. Mean systolic blood pressure at baseline and study end in STAR-LET

Bezpieczeństwo

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były obrzęki obwodowe, kaszel, zmęczenie oraz zaparcia. Z wyjątkiem zmęczenia, które występowało częściej w grupie L/H→T/W ($p = 0,0003$), nie stwierdzono znamiennej różnicy w częstości działań niepożądanych między grupami. Nie zanotowano przypadków zgonu. U jednego pacjenta z grupy L/H→T/W wystąpił poważny epizod zakrzepicy żył głębokich, który oceniono jako niezwiązany ze stosowaniem leków.

Omówienie

U pacjentów z zespołem metabolicznym, którzy byli leczeni T/W przez ponad 18 miesięcy nie obserwowano niekorzystnych zmian tolerancji glukozy w porównaniu z wartościami wyjściowymi w badaniu STAR. Wystąpił wzrost wartości glukozy w teście OGTT po 2 godzinach u pacjentów kontynuujących terapię T/W przez kolejne pół roku, co wiązało się z częstszym dodatkowym włączaniem hydrochlorotiazidu w tej grupie, aczkolwiek wartości te nie różniły się istotnie statystycznie między końcem badania STAR-LET a wartościami wyjściowymi w badaniu STAR. W połowie przypadków nowo powstała cukrzyca związana z leczeniem tiazidem ustąpiła u tych pacjentów, którym po roku zmieniono terapię z L/H na T/W. Te spostrzeżenia sugerują, że nieprawidłowości kontroli glikemii związane ze stosowaniem diuretyku mogą się odwrócić po zmianie terapii hipotensyjnej na opartą na kombinacji antagonisty wapnia z lekiem hamującym układ renina-angiotensyna. Badanie STAR-LET to pierwsze badanie, w którym wykazano takie korzyści ze zmiany terapii w tej grupie pacjentów.

Pacjenci włączeni do badania charakteryzowali się obecnością zespołu metabolicznego, w tym nadciśnienia tętniczego oraz upośledzonej tolerancji glukozy, a średni wskaźnik masy ciała wyniósł 34 kg/m². Zatem pacjenci wyjściowo znajdowali się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju cukrzycy i byli szczególnie narażeni na wystąpienie niekorzystnych działań metabolicznych diuretyków tiazydowych. Zmiany masy ciała podczas badań STAR i STAR-LET wydają się nieistotne w aspekcie wpływu na kontrolę glikemii. Pacjenci w badaniu STAR nieznacznie stracili na wadze, a w badaniu STAR-LET nieznacznie przybrali.

Wartości ciśnienia tętniczego w obu grupach podczas badania STAR-LET wzrosły, aczkolwiek lepsza kontrola ciśnienia utrzymywała się w grupie kontynuującej terapię T/W niż w tej, która zmieniła terapię z L/H na T/W. Dokładne wyjaśnienie

tego zjawiska nie jest znane. Sugeruje się, że nagłe odstawienie diuretyku tiazydowego mogło zaburzyć równowagę sodową i w konsekwencji spowodować hiperwolemię. W badaniu STAR uzyskano porównywalną kontrolę ciśnienia w obu grupach, choć w grupie L/H uzyskaną ją szybciej. Innym czynnikiem mogącym mieć znaczenie była mniejsza liczba zastosowanych dodatkowych leków hipotensyjnych w grupie L/H→T/W niż w grupie kontynuującej terapię T/W.

Wystąpienie upośledzonej tolerancji glukozy w grupie L/H w badaniu STAR i odwrócenie tego zjawiska w grupie L/H→T/W w badaniu STAR-LET zależało od obecności lub nieobecności hydrochlorotiazydu. W wielu wcześniejszych badaniach wykazano, że ryzyko pojawienia się nowych przypadków cukrzycy jest większe u osób otrzymujących diuretyki, a mniejsze u pacjentów, których terapia opiera się na leku blokującym układ renina–angiotensyna–aldosteron (inhibitory konwertazy angiotensyny i sartany) lub antagonistie wapnia. W wyjaśnieniu wyników badań STAR/STAR-LET należy brać pod uwagę możliwość różnego stopnia protekcyjnego działania trandolaprilu w porównaniu z losartanem i dodatkowego korzystnego działania werapamilu SR.

W badaniu STAR-LET wiele elementów związanych z metodyką i badaną populacją ogranicza dokładną interpretację wyników. Po pierwsze, liczba osób włączonych do badania była mała. Tylko poł-

wa uczestników badania STAR kontynuowała dalszą 6-miesięczną terapię, a spośród nich tylko 13 osób miało nowo rozpoznaną cukrzycę. Po drugie, krótki czas obserwacji, brak podwójnie ślepej próby, brak fazy *wash-out* oraz brak grupy placebo stanowią pewne ograniczenia tego badania.

Wnioski

Wyniki badania STAR-LET wykazują, że zjawisko utraty kontroli glikemii związane z roczną terapią opartą na diuretyku tiazydowym w połączeniu z antagonistą receptora angiotensyny II może ulec odwróceniu po zmianie leków hipotensyjnych na kombinację niezawierającą tiazydu. Wyniki te potwierdzają wnioski wynikające z badania STAR mówiące, że terapia oparta na inhibitorze konwertazy angiotensyny (trandolapril) z niedihydropirydynowym antagonistą wapnia (werapamil) jest szczególnie wskazana u pacjentów z zespołem metabolicznym, u których występują nadciśnienie tętnicze, nietolerancja glukozy i wysokie ryzyko rozwoju cukrzycy.

Wyniki badania STAR-LET niewątpliwie wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach, w szczególności w odniesieniu do zjawiska odwrócenia nowych przypadków cukrzycy związanych z terapią diuretykami tiazydowymi.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kostka-Jeziorny
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań